

# Lo mejor del ACC/WCC 2020 VIRTUAL

## Ten-year Outcomes After Drug-eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease: Extended Follow Up of the PRECOMBAT Trial

Dado que este estudio remite a decisiones de gran relevancia en el ámbito de los procedimientos cardiológicos invasivos, es útil realizar un breve repaso de sus antecedentes.

Desde antes de la publicación del estudio SYNTAX<sup>(1)</sup> y su seguimiento a 3<sup>(2)</sup> y 5 años<sup>(3)</sup>, existe debate sobre cuál es el método de revascularización más apropiado en la enfermedad coronaria con lesión no protegida significativa del tronco principal izquierdo (TPI). SYNTAX examinó 1.800 pacientes con lesión del TPI o tres vasos, randomizados 1:1 a intervención percutánea (ICP) con stents liberadores de paclitaxel o cirugía de revascularización miocárdica (CRM), estratificando los resultados según el score SYNTAX, que expresa la complejidad anatómica de la enfermedad. En el grupo global, a 5 años se comprobó una incidencia significativamente menor de principales eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACCE) en el grupo CRM, sin diferencias en cuanto a ataque cerebrovascular (ACV) y mortalidad, y una definida interacción con el rango de puntaje. En la cohorte con lesión de TPI sólo hubo diferencias significativas a favor de la CRM en el rango más elevado de complejidad lesional.

Entre 2016 y 2019 se publicaron los estudios EXCEL y NOBLE, ambos prospectivos randomizados, integrados por pacientes con lesión de TPI. El EXCEL a 3<sup>(4)</sup> y 5 años<sup>(5)</sup>, fue un estudio de no inferioridad que utilizó stents liberadores de everolimus y reclutó pacientes con score SYNTAX bajo o intermedio, encontrando una incidencia similar de MACCE al término de 5 años, aunque menores tasas de muerte total y de requerimiento de nueva revascularización para el grupo CRM. NOBLE también fue concebido como un estudio de no inferioridad, aunque sin estratificación por score SYNTAX. A 5 años se registró una significativa menor incidencia de MACCE, infarto de miocardio no relacionado al procedimiento y nueva revascularización en el grupo CRM, sin diferencias significativas en muerte y ACV<sup>(6)</sup>.

Un metaanálisis publicado en 2017 que incluyó 6 estudios y 4.686 pacientes randomizados con este análisis de TPI no encontró diferencias significativas en mortalidad total ni cardiovascular (CV) luego de un seguimiento medio de 39 meses. Sin embargo,

estratificando la población por score SYNTAX, la mortalidad CV fue similar con score intermedio, mayor para el grupo CRM con score bajo y mayor para el grupo ICP con score alto. La tasa global de MACCE fue similar, con una previsible interacción con el tiempo, de modo que resultó mayor con CRM dentro de los primeros 30 días del procedimiento y mayor con ICP luego de este período. La revascularización repetida resultó claramente más frecuente con ICP que con CRM<sup>(7)</sup>.

La comparación del comportamiento de las dos técnicas durante un plazo más prolongado mediante un diseño prospectivo y randomizado se materializó por primera vez con la publicación del estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival) en 2019, con seguimiento a 10 años<sup>(8)</sup>. El análisis se centró en la mortalidad por todas las causas como punto final primario, la cual resultó significativamente menor para el grupo CRM con lesiones de 3 vasos, y cuando el análisis se efectuó según la complejidad lesional, para el segmento de mayor score. En cambio, los pacientes con lesión del TPI no exhibieron diferencias en mortalidad con una u otra técnica, aunque a diferencia del SYNTAX a 5 años, no se muestra un análisis según terciles de complejidad anatómica.

El estudio presentado el día de ayer corresponde a un seguimiento a 10 años del estudio PRECOMBAT, publicado en 2015<sup>(9)</sup>. Se trata de un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico (13 centros de Corea del Sur), que reclutó entre abril de 2004 y agosto de 2009, 600 pacientes de 1454 elegibles con lesión del TPI  $\geq 50\%$  y diferentes manifestaciones clínicas de isquemia, luego de aplicar varios criterios de exclusión.

Los equipos de cardiología intervencionista y cirugía cardíaca estuvieron de acuerdo en que los pacientes eran tratables tanto por ICP como por CRM, y fueron randomizados en una relación 1:1 para uno u otro procedimiento. Las poblaciones estuvieron equilibradas en cuanto a antecedentes clínicos, manifestaciones de isquemia, EuroSCORE, función ventricular, número de vasos afectados y score SYNTAX (evaluado *post hoc*).

En ICP se utilizaron stents de sirolimus, y se indicó antiagregación dual durante al menos un año. La CRM se realizó sin circulación extracorpórea en

el 64%, y se utilizó la arteria mamaria izquierda en el 93,6% de los casos. Se implantaron  $2,7 \pm 1,4$  stents y se confeccionaron  $2,7 \pm 0,9$  bypass por paciente. La revascularización se consideró completa en el 68,3% para ICP y 70,3% para CRM.

El punto final primario fue un objetivo compuesto de mortalidad total, infarto de miocardio (IM), ACV o isquemia de vaso revascularizado. Los puntos secundarios incluyeron: los puntos individuales previamente considerados, un objetivo compuesto de muerte, IM o ACV, necesidad de cualquier revascularización y trombosis del stent y oclusión sintomática de bypass. Los resultados se analizaron según intención de tratamiento.

En cuanto a los resultados, el punto final primario se cumplió en el 29,8% para ICP y 24,7% para CRM (HR: 1,25; IC: 0,93-1,69), lo que indica una tendencia favorable para CRM sin significación estadística. El punto combinado de muerte, IM o ACV tampoco se diferenció: 18,2% para ICP y 17,5% para CRM (HR: 1,00; IC: 0,70-1,44). Lo mismo ocurrió para la mortalidad total: 14,5% para ICP y 13,8% para CRM (HR: 1,13; IC 0,75-1,70). En cambio, y como se ha comprobado en casi todos los estudios previos, con ICP se duplicó la tasa de requerimiento de nueva revascularización: 16,1% vs. 8,0% (HR: 1,98; IC: 1,21-3,21).

A primera vista, la ausencia de un beneficio diferencial de la CRM a 10 años más allá de su protección antiisquémica más prolongada podría resultar algo sorprendente. Teniendo en consideración los resultados de los estudios previos, donde las curvas de sucesos mayores tienden a separarse luego de los 5 años, podría esperarse una ventaja de la CRM en eventos “duros”. Sin embargo, este hecho puede explicarse, en primer lugar porque se trata de un estudio pequeño, con limitado poder estadístico para detectar diferencias significativas en la incidencia de eventos. Por otra parte, el análisis por intención de tratamiento llevó a un cruzamiento de pacientes de un 25%, con lo cual la posibilidad de atenuar una diferencia real se incrementa. En este sentido, debe destacarse que en la publicación *online* del estudio en *Circulation*, los autores analizan los datos según el tratamiento efectivamente efectuado (por protocolo), incluyendo 276 pacientes aleatoriamente asignados a ICP y 248 a CRM que se mantuvieron en sus respectivos grupos. En este análisis hubo un HR del punto final primario para ICP vs. CRM de 1,51, con IC: 1,09-2,10, con lo que se abre un margen para un beneficio más sólido si el estudio fuera de mayor porte.

Por otro lado, dado el momento de reclutamiento de pacientes, no fueron utilizados stents hoy con-

siderados de última generación, que podrían mejorar los resultados de la ICP. Sin embargo, con respecto a este punto cabe recordar un registro también procedente de Corea con seguimiento a 10 años<sup>(10)</sup>, donde si bien no se encontró diferencias en el punto combinado al término del período, en la cohorte que compara ICP con stents fármacoactivos versus CRM realizada en la misma etapa, la ICP se asoció a mayor riesgo de muerte y severos eventos finales compuestos a los 5 años. Curiosamente, los autores no observaron este beneficio en la era de los stents metálicos, lo que atribuyen a la expansión reciente de la intervención percutánea a casos de mayor complejidad clínica y anatómica.

En definitiva, el debate con respecto al beneficio de una u otra técnica con respecto a mortalidad continúa abierto, y si bien son bienvenidos los estudios controlados de largo aliento, son aún susceptibles de sesgos metodológicos y de interpretación. Por otra parte, los rápidos cambios en las técnicas, dispositivos y farmacología adyuvante generan una dificultad adicional para obtener conclusiones persistentes, aunque ello constituye un mal menor en comparación con el beneficio en la expectativa y calidad de vida que indudablemente han ofrecido a los pacientes.

Dr. Jorge Estigarribia Passaro  
Editor asociado RUC

Fecha de publicación 31 de marzo de 2020

## Bibliografía

1. **Serruys PW, Morice M-C, Kappetein A P, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al, for the SYNTAX Investigators.** Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961-72.
2. **Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice M-C, Holmes DR, Stahle E, et al.** Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2125-34.
3. **Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al.** Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5 year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 391: 629-38.
4. **Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al, for the**

- EXCEL Trial Investigators.** Everolimus-Eluting stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-35.
5. **Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice M-C, Puskas J, et al, for the EXCEL Trial Investigators.** Five-year outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381:1820-30.
  6. **Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al, for the NOBLE study investigators.** Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 388: 2743-52.
  7. **Palmerini T, Serruys PW, Kappetein AP, Généreux P, Della Riva D, Bacchi Reggiani L, et al.** Clinical Outcomes with Percutaneous Coronary Revascularization versus Coronary Artery Bypass Grafting Surgery in Patients with Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Six Randomized Trials and 4686 Patients. *Am Heart J* 2017; 190: 54-63.
  8. **Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice M-C, Mack MJ, et al.** Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel of left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicenter randomized controlled SYNTAX trial. *Lancet* Published Online September 2, 2019 doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31997-X
  9. **Jung-Min Ahn, Jae-Hyung Roh, Young-Hak Kim, Duk-Woo Park, Sung-Cheol Yun, Pil Hyung Lee, et al.** Randomized Trial of Stents versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: Five-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 2198-206. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.033
  10. **Duk-Woo Park, Jung-Min Ahn, Sung-Cheol Yung, Yong-Hoon Yoon, Do-Yoon Kang, Pil Hyung Lee, et al.** 10-Year Outcomes of Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2813-22